

# Microencapsulación de sustancias activas para el tratamiento de patologías de la vía ocular

Sergio Esteban Pérez

Tutora: Irene Bravo Osuna



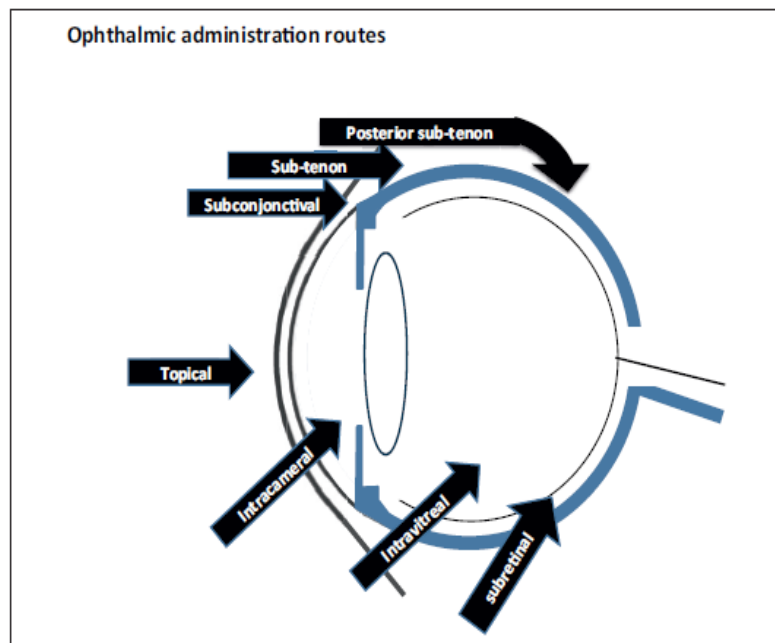
Las patologías que afectan al segmento posterior del ojo se encuentran entre las principales causas de ceguera en países desarrollados.

El tratamiento de estas patologías consiste en la administración reiterada de inyecciones intravítreas para obtener concentraciones terapéuticas sostenidas en el lugar de acción.

Esto supone una falta de tolerancia por el paciente y un riesgo incrementado de efectos adversos derivados de la frecuencia de administración.

El empleo de sistemas de cesión prolongada es una alternativa al uso de la terapéutica convencional, constituida por inyecciones intravítreas de repetición, permitiendo distanciar las administraciones. Además, posibilita el empleo de nuevos fármacos tales como anticuerpos de origen monoclonal entre los que destaca el bevacizumab (anti- VEGF), los cuales son francamente útiles en el tratamiento de las patologías del segmento posterior ocular tan prevalentes como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

## Vías de administración ocular



- **Administración tópica.** La mayoría de los fármacos se administran en forma de colirios. Es empleada para tratar enfermedades del segmento anterior del ojo ya que está destinada a ejercer efecto sobre las diferentes capas de la córnea, conjuntiva o esclera y otros tejidos del segmento anterior como el iris o el cuerpo ciliar
- **Administración periocular e intravítrea** A pesar de no resultar ser de las vías de mayor aceptación por parte del paciente, son empleadas para superar la ineficacia de las vías de administración sistémica y tópica para alcanzar concentraciones terapéuticas en el segmento posterior del ojo

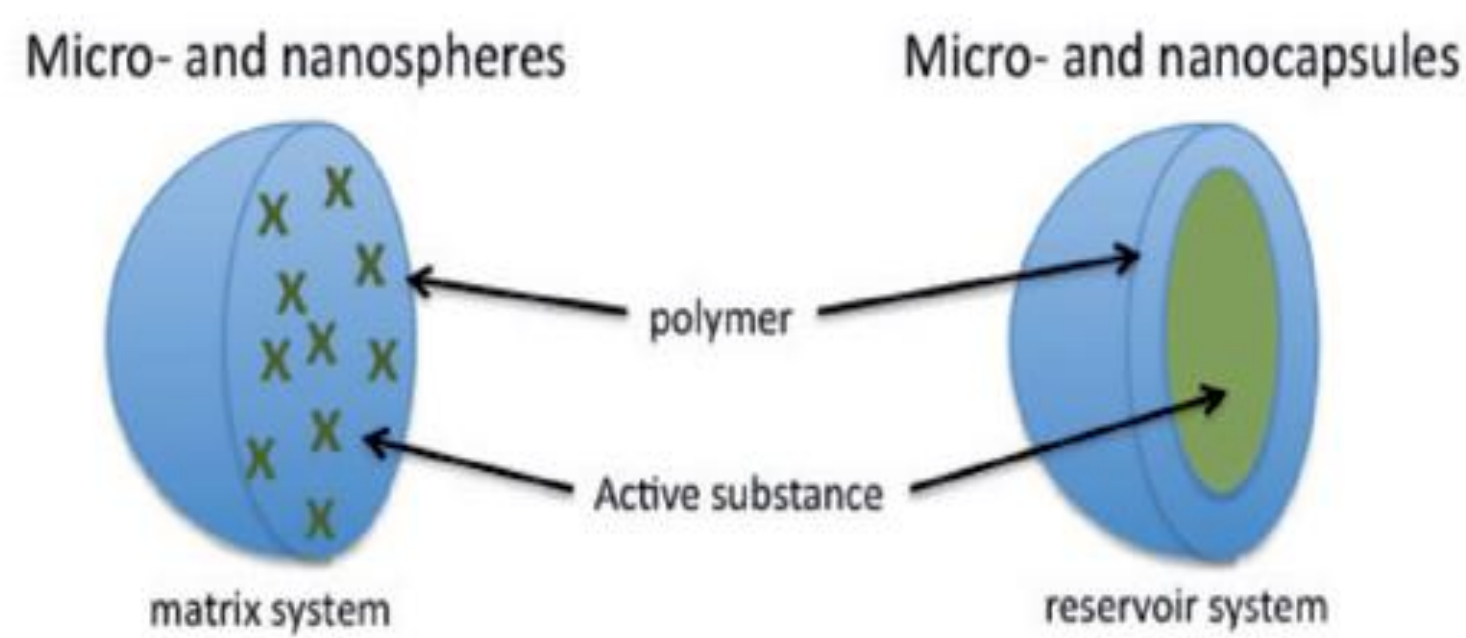
## Materiales, métodos y objetivos

Se realiza una revisión bibliográfica de las aplicaciones biomédicas de las micropartículas aplicadas en las patologías del segmento posterior del ojo y sus actuales vías de investigación en las numerosas bases de datos informáticas entre las que destaca Pubmed, así como, diversos libros de Farmacología, oftalmología y Tecnología farmacéutica.

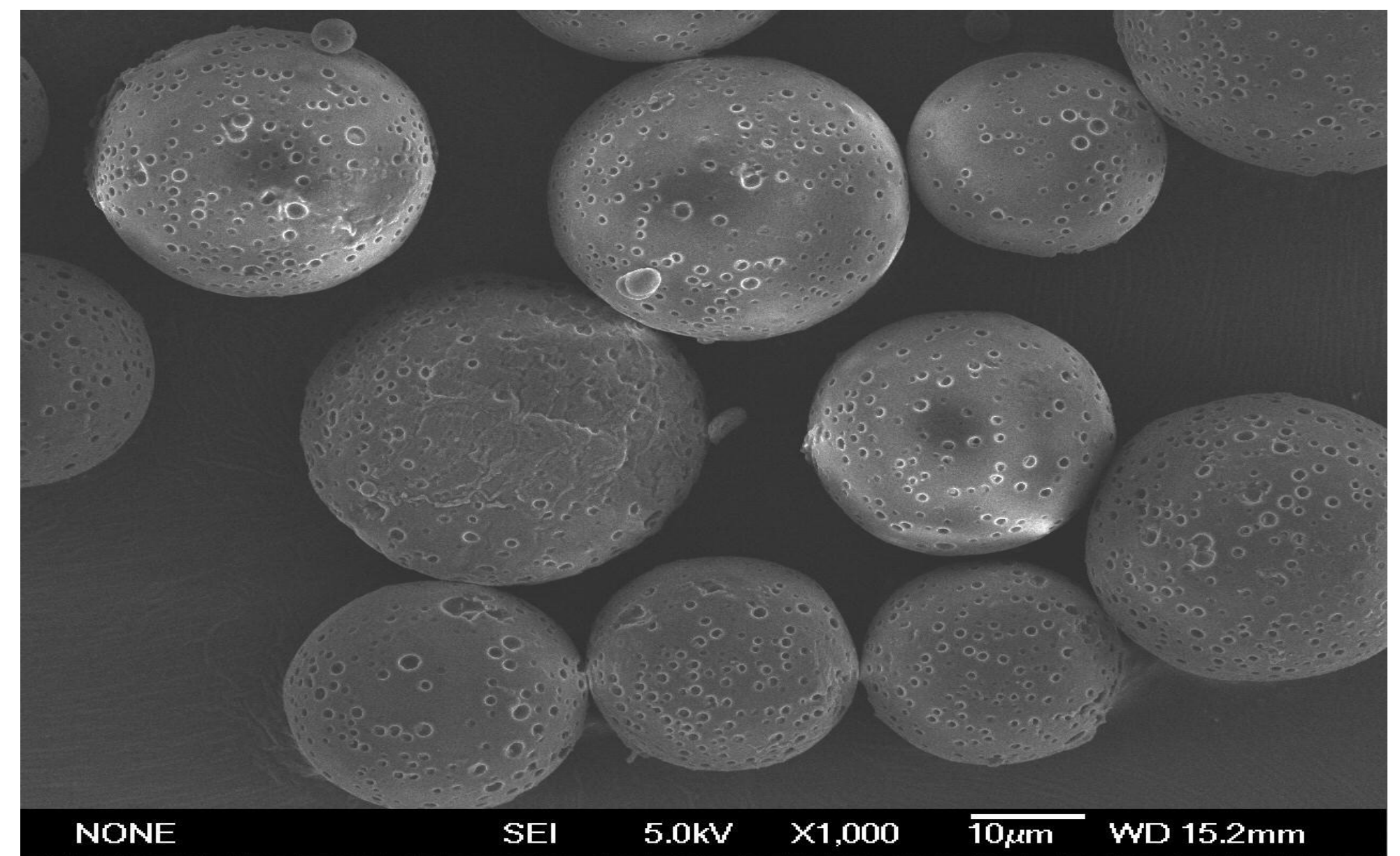
**El objetivo del trabajo radica en mostrar el potencial de las micropartículas como un sistema de cesión prolongada frente a la terapéutica convencional**

## Micropartículas

### Microparticles and Nanoparticles



Las micropartículas de materiales biodegradables permiten ser administradas en el segmento posterior del ojo mediante una sencilla inyección y son capaces de ceder el principio activo de una manera controlada. Además, al emplearse un material biocompatible y biodegradable, éstas van a ser toleradas por el ojo produciéndose una posterior degradación biológica en el lugar de acción una vez finalizado su efecto.

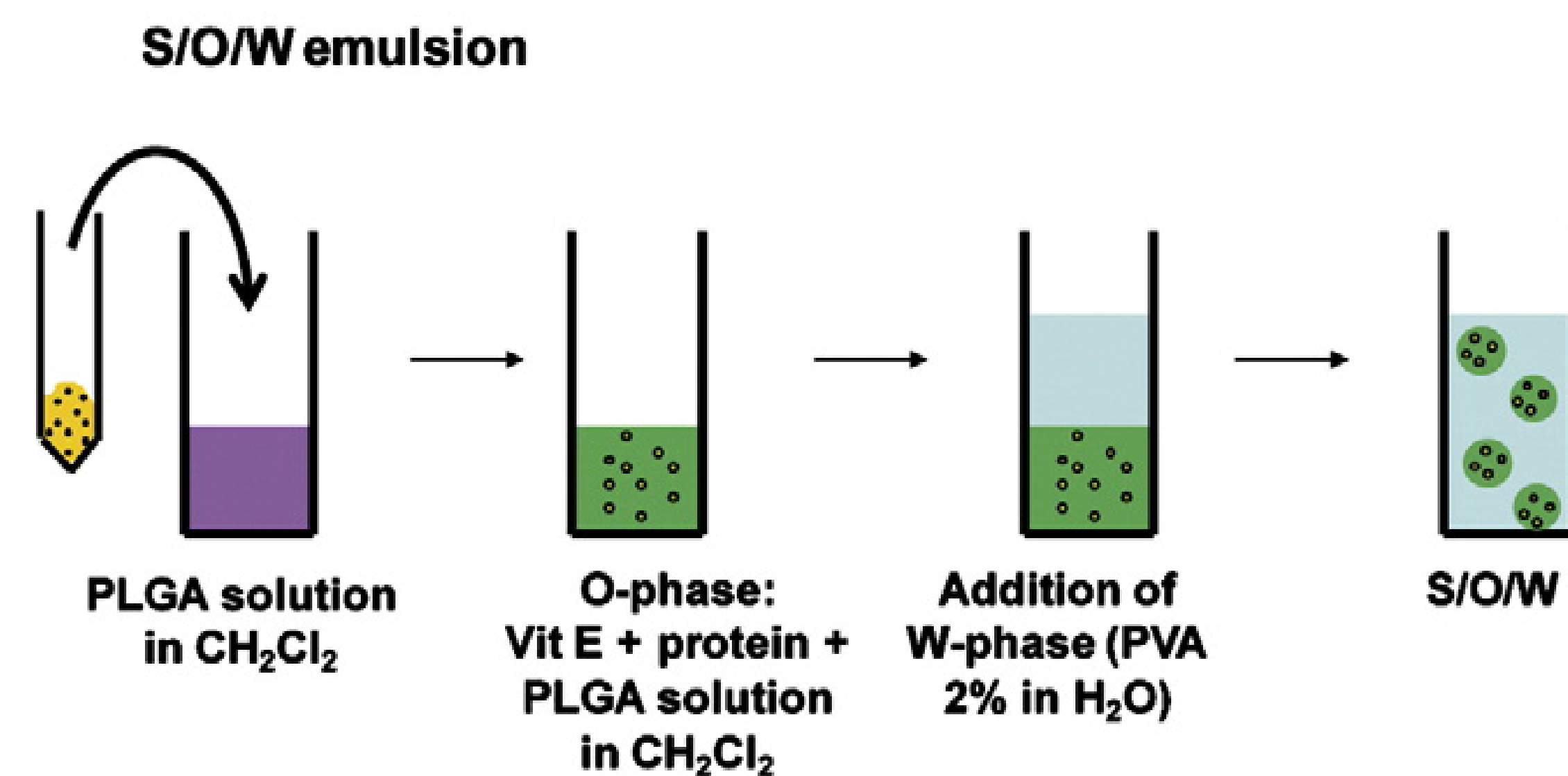


## Formación de micropartículas

Existen diferentes modos de elaborar micropartículas. Estos están basados en diferentes eventos fisicoquímicos como son la extracción/evaporación de disolvente de una emulsión, agregación por pH, coacervación a través de separación de fases, polimerización interfacial, gelificación iónica.

La técnica de elaboración de microesferas destinadas a la administración intraocular es la extracción o evaporación de disolvente a partir de una emulsión. Esta técnica consiste en disolver inicialmente el polímero en un disolvente volátil en el cual será incorporado el fármaco (fase interna). Una vez formada esta fase se incorpora un solvente no miscible también denominado fase externa, incorporando un estabilizador para garantizar la formación de partículas esféricas en la fase interior de la emulsión.

Entonces la eliminación del solvente volátil es realizada mediante una extracción o evaporación a temperatura ambiente o bajo vacío, cuyo resultado resulta la formación de micropartículas las cuales son recuperadas mediante filtración o centrifugación y estas son secadas siendo la liofilización la técnica preferida por la alta estabilidad conseguida del producto final.



## Propiedades fisicoquímicas

- **Tamaño de partícula.** Es un factor importante ya que la ruta de administración determinará el tamaño requerido para las micropartículas.
- **Área superficial / porosidad.** Las matrices de porosidad variable facilitan la modulación de la liberación del fármaco. Las micropartículas porosas son esenciales para la liberación de sustancias de elevado peso molecular que no podrían difundir desde una matriz no porosa.
- **Contenido fármaco / liberación del fármaco.** Esta variable depende de la dosis que se trata de alcanzar y la cantidad de fármaco por tiempo a ceder en cada tratamiento en particular. Los medicamentos de potencia baja deben proporcionarse en dosis elevadas de modo que las micropartículas deben estar muy cargadas de fármaco.
- **Tiempos de biodegradación.** El tiempo requerido para degradar las micropartículas viene completamente gobernado por la ruta de administración y la frecuencia de las dosis. Por ejemplo, en las rutas de inhalación se requiere un polímero de rápida degradación para evitar acumulaciones, mientras que en una liberación subcutánea o intramuscular se puede tolerar una degradación más lenta.

## Conclusión y perspectivas futuras

Las micropartículas son uno de los nuevos sistemas de administración de fármacos junto a otros sistemas como las estructuras nanométricas (nanopartículas, liposomas, niosomas, dendrímeros, etc) que están destinados a suponer un avance francamente importante en la terapéutica ocular y general, permitiendo la vectorización y liberación controlada de principios activos que actualmente no pueden ser empleados o nuevos principios activos como los derivados de la industria de la biotecnología, capaces de crear péptidos y otras estructuras proteicas respecto a las cuales los sistemas de administración convencionales no permiten su administración.

Otro aspecto importante de las mismas es la terapéutica regenerativa, la cual permitirá regenerar tejidos a través de la encapsulación celular. Es por esto que en un futuro próximo, estas formas de administración se postulan como una respuesta interesante a patologías que actualmente no tienen tratamiento o poseen un elevado número de efectos adversos y permitiéndonos evitarlos, mejorando la calidad de vida del paciente.

## Micropartículas en terapéutica ocular

En relación al potencial empleo de micropartículas, éstas han permitido emplear un importante abanico de fármacos para su empleo en la terapéutica del globo ocular, empleando el biomaterial PLGA, además de emplear la ruta periocular o la intravítrea como las principales vías de administración. Algunas de estas formulaciones pueden ser, microesferas cargadas con adriamicina y ácido retinoico las cuales han sido formuladas para el tratamiento de retinopatías proliferativas; antiinflamatorios e inmunosupresores como la dexametasona y la ciclosporina para uveítis; budesonida y celecoxib para retinopatías diabéticas; factores neutróficos como el GDNF para neuroprotección en glaucoma y agentes inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) para la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE)